



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Patentschrift
⑩ DE 196 04 102 C 1

⑥1 Int. Cl.⁶:
C 07 C 233/36

C 07 C 231/22
C 07 C 231/02
C 07 C 211/10
C 07 C 209/52
// C07C 251/12,
249/02,47/54,C07D
233/02

②1 Aktenzeichen: 196 04 102.3-41
②2 Anmeldetag: 6. 2. 96
④3 Offenlegungstag: —
④5 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 17. 7. 97

DE 196 04 102 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦3 Patentinhaber:
Lehmann, Bernd, Dr., 78465 Konstanz, DE

⑦2 Erfinder:
gleich Patentinhaber

⑤6 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:
US 28 76 236
Ilona Gruda: Badania laboratoryjne nad syntezy N,N
-dwubenzylodwuetlenodwuaminy. In: Przemysl
Chemiczny, Vol.38, 1959, S.162-164;

⑤4 Verfahren zur Herstellung von N,N'-Dibenzylethylendiamindiacetat

⑤7 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N,N'-Dibenzylethylendiamindiacetat, bei dem rohes Benzaethylendiamin so hydriert wird, daß es weitgehend frei von 1,3-Dibenzyl-2-phenyltetrahydroimidazol ist, und bei dem das Hydrierprodukt ohne weitere Reinigung mit Essigsäure zur Zielverbindung umgesetzt wird. Das Verfahren vermeidet den Anfall großer Mengen belasteter Abwässer und liefert die Zielverbindung in hoher Reinheit und Ausbeute.

DE 196 04 102 C 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N,N'-Dibenzylethylendiamindiacetat. Diese Substanz wird z. B. bei der Herstellung von Antibiotica verwendet.

Es ist bekannt, N,N'-Dibenzylethylendiamin durch Hydrierung von N,N'-Dibenzalethylendiamin herzustellen; beispielsweise BP 753500. Bei diesem Verfahren muß das als Nebenprodukt gebildete 1,3-Dibenzyl-2-phenyltetrahydroimidazol in einem separaten Syntheseschritt mittels Schwefelsäure hydrolysiert werden.

Dieser Syntheseschritt ist sehr aufwendig und äußerst abfallintensiv: Aus der Hydrierlösung wird zunächst das Lösungsmittel Methanol abdestilliert. Dann muß das gesamte N,N'-Dibenzylethylendiamin mit 10%iger Schwefelsäure auf pH 2 gestellt und 30 Minuten gekocht werden. Nun muß die N,N'-Dibenzylethylendiaminsulfatlösung mit 20%iger Natronlauge auf pH 10 gestellt und freigesetzter Benzaldehyd durch Vakuumdestillation entfernt werden. Nun wird das N,N'-Dibenzylethylendiamin durch Extraktion mit Butylacetat gewonnen. Die Aminlösung in Butylacetat wird mit Aktivkohle geklärt, getrocknet und mit Essigsäure zur Fällung des N,N'-Dibenzylethylendiamindiacetats versetzt.

Dieses Verfahren liefert große Mengen verdünnter Natriumsulfatlösung, welches nicht im Abwasser entsorgt werden kann, da es beispielsweise Betonröhren in Kanalsystemen korrodiert; deshalb sind Abwassergrenzwerte für Sulfat allgemein üblich.

In der Literatur werden noch weitere Verfahren zur Herstellung von N,N'-Dibenzylethylendiamindiacetat beschrieben, die jedoch alle noch weniger für eine wirtschaftliche und umweltschonende industrielle Produktion geeignet sind:

Zum Beispiel USP 2876236: Es kommen große Mengen des sehr teuren Adams' Platinkatalysators zur Anwendung. Das N,N'-Dibenzylethylendiamin wird im Hochvakuum (99,99 Pa/160°C) fraktioniert. Trotz dieser aufwendigen Reinigung hat das erhaltene Diacetat nur einen Schmelzpunkt von 110–112°C, muß also stark verunreinigt sein.

Das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte N,N'-Dibenzylethylendiamindiacetat hat hingegen einen Schmelzpunkt von 117–119°C.

Emilia Menziani et al (Boll. chim. farm. 93, 359–65 (1954)) sowie Ilona Gruda (Przemyst Chem. 38, 162E-4 (1959)) beschreiben die Synthese von N,N'-Dibenzylethylendiamin durch Umsetzung von Benzylamin mit 1,2-Dibromethan. Diese Substanz ist kanzerogen.

In der TRGS 900 ist für 1,2-Dibromethan eine technische Richtkonzentration (TRK-Wert) am Arbeitsplatz von 0,1 ppm festgelegt. Der hohe technische Aufwand, der notwendig ist, um den Umgang mit diesem Stoff zu ermöglichen, der vergleichsweise hohe Preis von Benzylamin und 1,2-Dibromethan und der Anfall von Natriumbromidlösung als Abfall machen diesen Syntheseweg für eine industrielle Produktion uninteressant.

Ähnliches gilt für das im US-Patent 2,784,231 offenbarte Herstellverfahren. Hier wird Ethylendiamin mit dem krebserzeugenden und stark tränenreizenden Benzylchlorid und Natronlauge umgesetzt. Es bilden sich große Mengen toluol-, amin- und salzhaltigen Abwassers. Zur Reinigung wird das Dibenzylethylendiamin mit wäßriger Essigsäure extrahiert und mit Natronlauge wieder freigesetzt, wobei wiederum große Mengen toluol-, amin- und natriumacetathaltigen Abwassers entstehen.

Der Erfindung lag nun die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von N,N'-Dibenzylethylendiamindiacetat bereitzustellen, das den folgenden Anforderungen genügt:

- Einfachheit
- hohe Reinheit
- Vermeidung von Abfallsalzen
- Vermeidung toxischer oder kanzerogener Lösungsmittel oder Ausgangsstoffe
- Verwendung von nur einem recycelbarem Lösungsmittel für die gesamte Synthese.

Diese Probleme bzw. diese Aufgaben löst die Erfindung.

Erfindungsgemäß wird ein Verfahren zur Herstellung von N,N'-Dibenzylethylendiamindiacetat bereitgestellt, daß

- die Umsetzung von Benzaldehyd mit Ethylendiamin,
- die katalytische Hydrierung des erhaltenen Dibenzaethylethylendiamins,
- die Umsetzung des erhaltenen N,N'-Dibenzylethylendiamins in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels mit Essigsäure und die Gewinnung von N,N'-Dibenzylethylendiamindiacetat durch Kristallisation umfaßt und dadurch gekennzeichnet ist, daß die katalytische Hydrierung derart ausgeführt wird, daß das bei der katalytischen Hydrierung als Nebenprodukt anfallende 1,3-Dibenzyl-2-phenyltetrahydroimidazol zu weniger als 1,5% vorhanden ist und daß nach dem Abfiltrieren des Katalysators das Hydriergemisch ohne Reinigung direkt mit Essigsäure zur Reaktion gebracht wird.

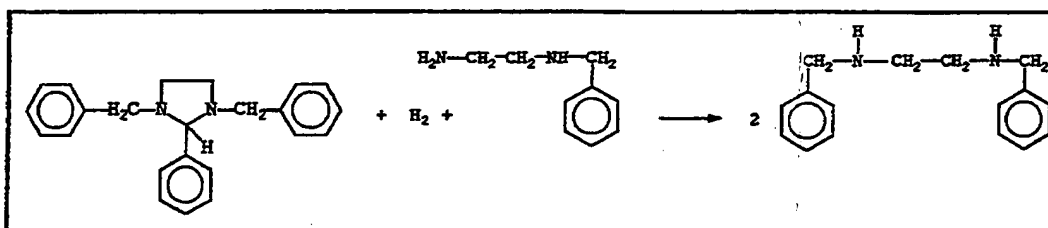
Die Reaktion des Ethylendiamins mit dem Benzaldehyd kann entweder in dem gleichen Lösungsmittel, in dem die Hydrierung und die Acetatbildung durchgeführt wird oder auch ohne Zusatz von Lösungsmittel erfolgen. Arbeitet man ohne Lösungsmittel, so kann es vorteilhaft sein, das Reaktionswasser abzutrennen. Dies kann durch Phasentrennung oder vorzugsweise durch Abstrippen erfolgen. Die Schmelze aus Dibenzaethylethylendiamin wird in dem für Hydrierung und Diacetatbildung vorgesehenen Lösungsmittel gelöst. Die Hydrierung selbst kann auch ohne Lösungsmittel oder unter Zusatz von wenig Lösungsmittel erfolgen.

Von den verwendbaren inerten organischen Lösungsmitteln kommen vorzugsweise niedere Alkohole wie z. B. Methanol, Ethanol, Isopropanol, insbesondere Ethanol zum Einsatz.

Für die nun folgende Hydrierung wird das rohe Dibenzalethylendiamin als Schmelze oder Lösung mit einem Hydrierkatalysator versetzt. Als Katalysator können Edelmetallkatalysatoren (z. B. Pt, Pd, Rh) oder Nickel dienen. Vorzugsweise werden Palladiumträgerkatalysatoren, insbesondere Palladium auf Aluminiumoxid verwendet. Eine besondere Ausführungsform ist der Einsatz eines Gemisches aus frischem und gebrauchtem Katalysator.

Die Hydrierung wird in an sich bekannter Weise durchgeführt. Hierbei bildet sich das in der Literatur beschriebene, unerwünschte 1,3-Dibenzyl-2-phenyltetrahydroimidazol (siehe z. B. A. W. Archer, J. Pharm. Pharmacol. 17 (6), 376—8 (1965)).

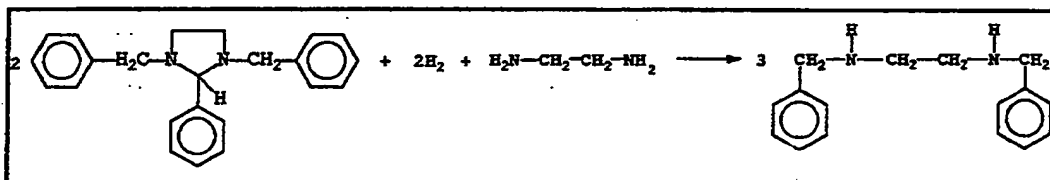
Erfindungsgemäß wurde nun ein Verfahren gefunden mit dem sich diese unerwünschte Substanz in N,N'-Dibenzylethylendiamin umwandeln läßt. Hierzu wird obiges Tetrahydroimidazol mit Monobenzylethylendiamin und Wasserstoff gemäß folgender Reaktionsgleichung umgesetzt:



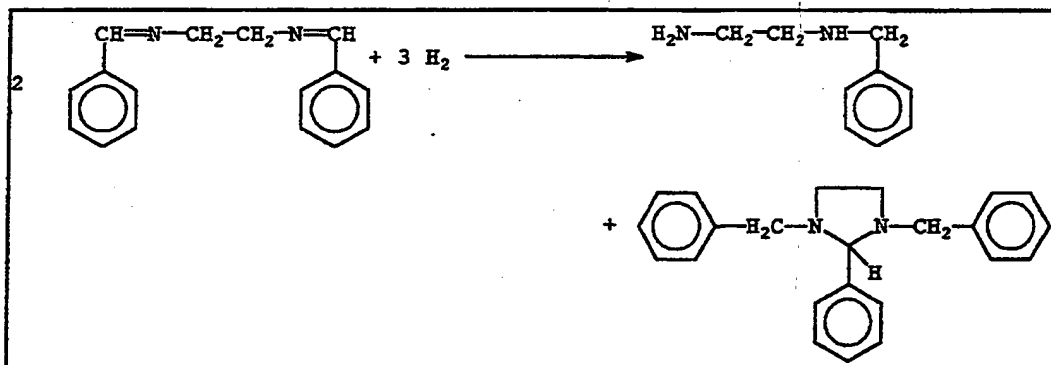
Erfindungsgemäß wird diese Hydrierung bis zu einem Gehalt von kleiner 1,5% vorzugsweise kleiner 0,5% insbesondere kleiner 0,1% 1,3-Dibenzyl-2-phenyltetrahydroimidazol gefahren.

Verglichen mit der oben erwähnten Hydrierung von Dibenzalethylendiamin benötigt diese Reaktion verschärfte Bedingungen (Erhöhung von Temperatur und/oder Reaktionszeit und/oder Druck, gegebenenfalls Zusatz von weiterem Hydrierkatalysator).

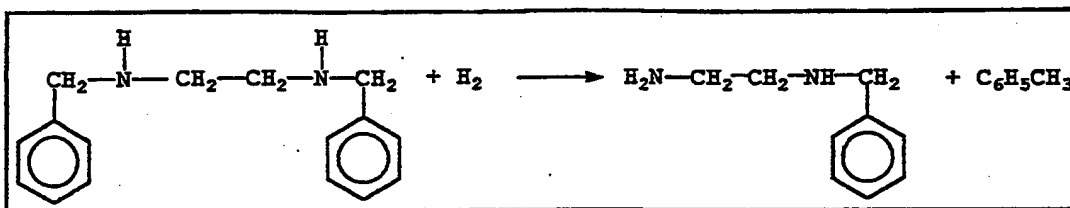
Statt Monobenzylethylendiamin kann auch Ethylendiamin gemäß folgender Reaktionsgleichung zur Anwendung kommen:



In der Regel brauchen Ethylendiamin oder Monobenzylethylendiamin nicht nachträglich zugesetzt werden, da sich die zur Umwandlung des Tetrahydroimidazols benötigte Menge Monobenzylethylendiamin gemäß folgender Reaktionsgleichung von allein bildet, sofern für die Synthese des Dibenzalethylendiamins Ethylendiamin und Benzaldehyd mindestens im Molverhältnis 1 : 2 eingesetzt wurde:



Ist das Molverhältnis Ethylendiamin zu Benzaldehyd $< 1 : 2$, so läßt sich die für die Umwandlung des Tetrahydroimidazols benötigte Menge Monobenzylethylendiamin auch gemäß folgender Reaktionsgleichung durch Hydrogenolyse von N,N'-Dibenzylethylendiamin bilden:



10 Diese Reaktion erfordert wiederum verschärfte Reaktionsbedingungen (aktiverer Katalysator oder/und höhere Reaktionszeit, Temperatur, Druck).

Wie Beispiel Nr. 3 zu entnehmen ist, ist die Durchführung solch einer Hydrierung äußerst einfach. Beispielsweise hydriert man rohes gestripptes Dibenzylethylenediamin hergestellt aus stöchiometrischen Mengen Benzaldehyd und Etylendiamin in Ethanol mit einem Gemisch aus frischem und gebrauchten Katalysator unter $4,4 \cdot 10^5$ Pa Wasserstoff, wobei man die Reaktionstemperatur innerhalb von 4 Stunden auf 96°C ansteigen läßt. Man erhält eine Hydrierlösung mit nur 0,04% 1,3-Dibenzyl-2-phenyltetrahydroimidazol.

Erfindungsgemäß kann eine nach einer der oben beschriebenen Verfahrensvarianten hergestellte Hydrierlösung nach Abtrennung des Katalysators direkt mit Essigsäure zu reinem N,N'-Dibenzylethylenediamindiacetat umgesetzt werden.

Hierzu kann die Hydrierlösung mit einem Lösungsmittel weiter verdünnt werden. Vorzugsweise wird das gleiche Lösungsmittel wie in der Hydrierung verwendet. Insbesondere wird mit Mutterlauge verdünnt.

Pro Mol Dibenzylethylenediamin werden 2 bis 3 Mol, vorzugsweise 2,1 bis 2,4 Mol Essigsäure verwendet. In der Praxis wird mit Essigsäure auf einen pH-Wert von ca. 6,2 eingestellt. Sodann wird der Ansatz durch Erwärmen gelöst oder faßt gelöst.

Ein besonders reines Produkt wird erhalten, wenn die Temperatur zu Beginn der Kristallisation langsam abgesenkt wird, beispielsweise um $1-2^\circ\text{C/h}$ und die Abkühlrate erst nach ca. 2 h erhöht wird.

Die Kristallisationsmutterlauge wird weitgehend recycelt. Aus der ausgeschleusten Mutterlauge wird das Lösungsmittel zurückgewonnen und wieder in der Hydrierstufe eingesetzt.

Die Vorteile des erfindungsgemäßen Verfahrens liegen insbesondere in seiner Einfachheit. Ausgehend von den eingesetzten Substanzen wird die Zielverbindung in wenigen Schritten erhalten. Aufwendige und abfallintensive Reinigungsoperationen, wie sie nach dem Stande der Technik notwendig sind, entfallen.

Die Erfindung wird in den folgenden Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

454,8 kg (7,567 kmol) Ethylendiamin wurden unter Rühren und Kühlen bei 57 bis 60°C mit 1600 kg (15,08 kmol) Benzaldehyd versetzt. Bei $57-60^\circ\text{C}$ wird das Reaktionswasser im Vakuum abdestilliert. Die verbleibende Schmelze wurde mit 2350 l Ethanol sowie 3 kg frischem und 7 kg wasserfeuchtem (= ca. 3 kg Trockengewicht) gebrauchtem Palladiumkatalysator (5% Pd auf Aluminiumoxid) versetzt und bei $4 \cdot 10^5$ Pa Wasserstoffdruck hydriert. Man ließ die Temperatur bis 70°C ansteigen und hydrierte dann bei dieser Temperatur weiter, bis die Wasserstoffaufnahme weitgehend zum Stillstand gekommen war. Dies war nach 7 Stunden der Fall. Der Gehalt an 1,3-Dibenzyl-2-phenyltetrahydroimidazol wurde in einer Probe der Hydrierlösung bestimmt. Er lag bei 7% (bezogen auf Dibenzylethylenediamin). Die Hydrierung wurde fortgesetzt, nach weiteren 35 h Hydrierzeit waren schließlich nur noch 0,1% des Tetrahydroimidazols vorhanden und die Hydrierung wurde beendet.

Der Katalysator wurde abfiltriert und die Hydrierlösung mit 2400 l ethanolischer N,N'-Dibenzylethylenediamindiacetat-Mutterlauge eines vorhergehenden Ansatzes versetzt. Man stellte mit 925 l (16,17 kmol) Essigsäure auf pH 6,2. Das Reaktionsgemisch wurde durch Erwärmen gelöst, auf 52°C abgekühlt, angeimpft und 1 h ohne Kühlung gerührt. Dann wird 2 h um 2°C/h gekühlt. Dann wird auf 12°C abgekühlt und zentrifugiert. Das Kristallisat wird auf der Zentrifuge mit Ethanol gewaschen und dann im Vakuum getrocknet. Man erhielt 2454 kg (90,3% der Theorie, bez. auf Benzaldehyd) N,N'-Dibenzylethylenediamindiacetat mit einem Schmelzpunkt von $117-118^\circ\text{C}$ und einer Reinheit von 99,8%.

Beispiel 2

1000 kg (9,42 kmol) Benzaldehyd in 1470 l rückgewonnenem 94 %igem Ethanol werden bei 20°C unter Rühren mit 287,8 kg (4,79 kmol) Ethylendiamin versetzt. Nach Zugabe von 3 kg frischem und 3 kg wasserfeuchtem gebrauchtem Palladiumkatalysator (5% Pd auf Aluminiumoxid) wurde bei $4 \cdot 10^5$ Pa Wasserstoffdruck hydriert. Man ließ die Temperatur bis 65°C ansteigen und hydrierte bei dieser Temperatur weiter bis die Wasserstoffaufnahme weitgehend zum Stillstand gekommen war. Dies war nach 7 h der Fall. Der Gehalt an 1,3-Dibenzyl-2-phenyltetrahydroimidazol lag bei 2,6% (bezogen auf Dibenzylethylenediamin). Die Hydrierung wurde fortgesetzt, nach weiteren 14 h Hydrierzeit waren schließlich nur noch 0,05% des Tetrahydroimidazols vorhanden und die Hydrierung wurde beendet.

Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben. Man erhielt 1220 kg (72% der Theorie bez. auf Benzaldehyd) N,N'-Dibenzylethylenediamindiacetat mit einem Schmelzpunkt von $117-119^\circ\text{C}$ und einer Reinheit von 99,9%.

DE 196 04 102 C1

Beispiel 3

45,1 g (0,75 mol) Ethylendiamin wurden bei 57–60°C mit 159,2 g (1,5 mol) Benzaldehyd versetzt. Das Reaktionswasser wurde im Vakuum abdestilliert. Die verbleibende Schmelze wurde mit 185 g Ethanol sowie je 0,48 g frischem und gebrauchtem Palladiumkatalysator (5% Pd auf Aluminiumoxid) versetzt und bei $4,4 \cdot 10^5$ Pa Wasserstoffdruck hydriert. Man ließ die Reaktionstemperatur innerhalb von 1 h von 18°C auf 70°C und in einer weiteren Stunde auf 90°C steigen. Sodann wurde noch 2 h bei 96°C hydriert. Es wurde abgekühlt und das Reaktionsgemisch untersucht. Der Gehalt an 1,3-Dibenzyl-2-phenyltetrahydroimidazol lag bei nur 0,04% (bez. auf Dibenzylethylendiamin). Gleichzeitig hatten sich 3% (bez. auf Dibenzylethylendiamin) N-Monobenzylethylendiamin und die entsprechende Menge Toluol durch Debenzylierung gebildet.

Die filtrierte Hydrierlösung wurde mit 108 g Ethanol verdünnt und mit 91 g (1,51 mol) Essigsäure versetzt. Dann wurde durch Erwärmen auf 58°C gelöst und langsam abgekühlt. Nach Filtration und Trocknung erhielt man 224 g (83% der Theorie bez. auf Benzaldehyd) N,N'-Dibenzylethylendiamindiacetat.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von N,N'-Dibenzylethylendiamindiacetat, umfassend

- die Umsetzung von Benzaldehyd mit Ethylendiamin,
- die katalytische Hydrierung des erhaltenen Dibenzalethylendiamins,
- die Umsetzung des erhaltenen N,N'-Dibenzylethylendiamins in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels mit Essigsäure und die Gewinnung von N,N'-Dibenzylethylendiamindiacetat durch Kristallisation,

dadurch gekennzeichnet, daß die katalytische Hydrierung derart ausgeführt wird, daß das bei der katalytischen Hydrierung als Nebenprodukt anfallende 1,3-Dibenzyl-2-phenyltetrahydroimidazol zu weniger als 1,5% vorhanden ist und daß nach dem Abfiltrieren des Katalysators das Hydriergemisch ohne Reinigung direkt mit Essigsäure zur Reaktion gebracht wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die katalytische Hydrierung derart ausgeführt wird, daß das bei der katalytischen Hydrierung als Nebenprodukt anfallende 1,3-Dibenzyl-2-phenyltetrahydroimidazol bis zu einem Gehalt von kleiner 0,5% zu Dibenzylethylendiamindiacetat umgesetzt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die katalytische Hydrierung derart ausgeführt wird, daß das bei der katalytischen Hydrierung als Nebenprodukt anfallende 1,3-Dibenzyl-2-phenyltetrahydroimidazol bis zu einem Gehalt von kleiner 0,1% zu Dibenzylethylendiamindiacetat umgesetzt wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das bei der Umsetzung von Benzaldehyd und Ethylendiamin erhaltene Reaktionsgemisch vor der Hydrierung von dem Reaktionswasser befreit wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß ein niederer Alkohol als Lösungsmittel verwendet wird.

6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß Ethanol als Lösungsmittel verwendet wird.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Hydrierung ein Lösungsmittel verwendet wird, daß dem bei der Fällung verwendeten Lösungsmittel entspricht.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß bei der katalytischen Hydrierung Palladium auf Aluminiumoxid als Katalysator verwendet wird.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Hydrierung ein Gemisch aus frischem und gebrauchtem Katalysator verwendet wird.

BEST AVAILABLE COPY

- Leerseite -
